抑郁症疼痛加工的行为特点及神经机制*

丁颖 汪紫滢 李卫东

（上海交通大学 Bio-X 研究院, 上海 200240）

摘 要 生理疼痛和心理疼痛是抑郁症常见的两种疼痛类型，它们的共存给抑郁症的及时诊断、症状缓解和生活质量提升带来了挑战。通过综述文献可发现相比健康被试，在行为指标方面，抑郁症在不同类型的生理疼痛上表现出不一致的疼痛敏感性，在心理疼痛上表现出疼痛阈限更低、持续时间更长和痛苦感更强等特点；在神经机制方面，抑郁症患者生理疼痛与心理疼痛的特征模式与健康被试相似。未来研究可以注重探究两种类型疼痛-抑郁共病的特点，厘清抑郁症疼痛加工的影响因素，探讨抑郁症的生理疼痛加工和心理疼痛加工的共性和差异性，阐明抑郁症伴随疼痛的功能性神经学变化，为更精准的诊断和更有效的治疗提供依据。

关键词 抑郁症, 生理疼痛, 心理疼痛, 行为特点, 神经机制

1 引言

抑郁症又称重度抑郁障碍（major depressive disorder, MDD）是一种最常见的精神疾病，以快感缺失和持续性的心境低落为主要特征，还伴有显著影响患者正常功能的异常躯体症状和认知改变（Pizzagalli, 2014）。2021 年发表在《柳叶刀-精神病学》的研究首次对中国 31 个省中 157 个具有全国代表性的疾病监测点进行监测，完成了 28140 名中国成年人（≥18 岁）精神障碍横断面的流行病学调查，结果表明，我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%，其中抑郁症为 3.4%，心境恶劣障碍为 1.4%，未特定型抑郁障碍为 3.2%（Lu et al., 2021）。已有的研究表明，抑郁症与疼痛具有高度共病性，高达 55.2%的抑郁症患者出现无法解释的生理疼痛（Liu et al., 2021）。目前，研究者从神经递质、大脑结构和大脑功能等层面，对抑郁症-生理疼痛共病机制展开了研究并取得了一定的成果，但仅从生理疼痛出发不足以帮助我们理解抑郁症疼痛的复杂表现（林潇骁等, 2016）。

国际疼痛研究协会（International Association for the Study of Pain, IASP）将疼痛定义为一种与实际或潜在组织损伤相关，或类似的不愉快的感觉和情绪体验。相比 1979 年提出并沿用 40 年的疼痛的定义，新版定义强调了生理-心理模式下个体主观感受痛的重要性（Raja

收稿日期：2023-09-25

* 中国博士后面上基金项目(2023M732261); 江苏省自然科学青年基金项目(BK20191024); 江苏省教育厅高校自然科学研究项目(19KJB190003)。

通讯作者：丁颖, E-mail：dingyingtb@live.cn
李卫东, E-mail：liwd@sjtu.edu.cn

et al., 2020）。疼痛作为一种感觉，既包含生理学范畴的感觉、知觉的内容，也涉及心理学范畴的心理经验成分。心理疼痛（Psychological Pain）是一种持久的、难以承受且不愉快的感觉，其特征是感知到自我的无能或不足（Meerwijk & Weiss, 2013）。社会痛苦（Social Pain）是心理疼痛的一种亚型，指个体感受到社会排斥或被重要他人贬低时的一种负性情绪反应（MacDonald & Leary, 2005）。虽然生理学与心理学范畴的疼痛的神经活动都源自威胁信号，目的都是在于评估和处理威胁信息（IsHak et al., 2018），并都伴随负性情绪，但在诱因和持续时间上存在差异：生理学范畴的疼痛主要由有机体受损引发的，会随着受损有机体的恢复而逐渐减轻；心理学范畴的疼痛主要是受心理、社会损伤或排斥影响，持续时间通常较长，甚至会反复出现。

近些年，越来越多的研究者开始关注抑郁症的心理疼痛，尤其是社会疼痛。从临床表现来看，心理疼痛与抑郁症有重叠，例如对负面刺激的过度反应、内疚感和痛苦的沉思或自我贬低等。一些研究发现，当抑郁发作时，对心理疼痛的强烈逃避动机可能是预测抑郁症患者自杀行为的重要变量（Ji et al., 2022）。Li 等人（2014）提出心理疼痛三因素模型，包含痛苦唤起、痛苦体验和痛苦逃避，通过对抑郁症患者进行访谈和问卷调查，发现心理疼痛对抑郁症患者自杀意念和自杀行为风险有预测作用。这些研究提示心理疼痛可能导致抑郁症患者的不良行为后果。因此，本文拟从生理-心理视角出发，试图将行为学证据和神经学证据相结合，通过对有关抑郁症疼痛的相关研究进行梳理和总结，揭示抑郁症生理疼痛和心理疼痛的不同临床表现，阐释抑郁症不同疼痛的神经机制，以便更好地帮助抑郁症患者及时诊断、改善症状，提高生活幸福感。

2 抑郁症是疼痛的前因还是后果？

1982 年，研究者首次提出慢性疼痛可能是抑郁症的变体（Blumer & Heilbronn, 1982）。先行模型认为，抑郁可能导致生理、认知或行为的变化，增加未来疼痛风险，即慢性疼痛是某些精神疾病的结果（Blackburn-Munro, 2001）。后续研究支持这一观点，认为原发性抑郁症会引起慢性疼痛。例如，有研究者分析了 1990 年至 1992 年和 2000 年至 2001 年美国患者共病情况调查中 5001 名患者的数据，发现先前患有抑郁症的患者在 10 年后出现慢性疼痛的累积发生率增加了近 7%。然而，先前慢性脊柱疼痛的患者与随后发展的抑郁症无相关（Schmaling & Nounou, 2019）。但也有纵向研究发现，妊娠疼痛可以预测产后抑郁程度（Mathur et al., 2021）。随后的研究提示抑郁症伴随疼痛和疼痛伴随抑郁可能是抑郁-疼痛共病的两种类型（Mo et al., 2022）。例如，Zheng 等人（2022）采用激活似然估计

（Activation-likelihood estimation, ALE）荟萃分析，系统地综述了疼痛和抑郁共病的定量研究，发现右侧杏仁核脑区可能与疼痛伴随抑郁症有关，而左背侧前额叶和丘脑可能与抑郁症伴随疼痛有关。这提示尽管抑郁症和疼痛存在的共同神经机制会导致两者出现高度共病，但患者的脑区活动特点会因疼痛或抑郁哪个症状更为主导而有所不同。作为情感网络的重要组成部分，杏仁核主要参与情绪（尤其是与恐惧和厌恶有关的情绪）处理（Tassone et al., 2022），疼痛伴随抑郁呈现杏仁核异常，可能表明这种疼痛触发更多的消极情绪反应，进而加重抑郁症状。而前额叶作为大脑执行控制中心，负责响应广泛的感觉和情感输入，并生成指导行为的中央命令，它可以灵活高效地执行多种任务，包括疼痛感知和调节（Li et al., 2021）。丘脑则在调节和整合疼痛刺激中起到重要作用（Habig et al., 2023）。抑郁伴随疼痛的患者在感知疼痛、调整和管理由疼痛带来的负面情绪反应方面可能存在缺陷，这可能会引起抑郁症异常疼痛体验。以上观点仅是一种推测，需要未来更多的神经生理学研究予以揭示。

3 抑郁症生理疼痛的行为特点及神经机制

3.1 行为特点

以往调查结果显示，抑郁症患者比其他特定精神疾病更容易出现身体疼痛症状。例如，在双相情感障碍患者中疼痛患病率为 28.9%，精神分裂症患者为 34.7%，而抑郁症患者高达 55.2%（Stubbs et al., 2015; Liu et al., 2021）。临床上，抑郁症患者常以疼痛为主要症状或唯一主诉向初级保健机构求医，但这一症状常被忽视（Michaelides & Zis, 2019）。严重疾病患者常有情绪反应，初级保健机构医生可能将抑郁视为“正常”反应，从而造成精神障碍治疗延误（Endicott, 1984）。抑郁症的身体症状主要包括头痛、胃肠不适和其他形式的慢性疼痛（Thom et al., 2019）。Dipnall 等人（2016）采用机器学习技术分析了基于社区的大型横断人口流行病学数据，结果发现，肠道症状在抑郁症关键医学症状中占主导地位。但由于样本未包含临床抑郁患者，应对此结论保持谨慎。尽管身体症状在抑郁症中的重要性被越来越多的认识，但目前的临床诊断更倾向于情感和认知症状，而非身体症状（如，DSM-V 没有将疼痛作为抑郁症的症状），这导致了一些抑郁症患者被漏诊。Koenig 等人（1997）建议采用包容性诊断方法，将身体症状纳入抑郁症诊断中，即使这种症状可能源于其他疾病。目前，一些抑郁症的评定量表（如汉密尔顿抑郁量表）已包含背疼、头痛、肌肉疼痛等项目，且抑郁等情绪障碍已纳入持续躯体形式疼痛或疼痛障碍的排除标准。考虑到抑郁伴随疼痛的高发性，建议初级保健机构医生和精神科医生主动询问并将疼痛症状作为临床诊断决策的重要考量。

另外，有证据显示抑郁症患者的疼痛与治疗效果不佳有关（Wong et al., 2022）。Liu 等人（2019, 2020）发现伴有胃肠道症状的抑郁症患者比无此症状的患者病情更重，预后更差。Fava 等人（2004）的研究发现，疼痛减少至少 50%的抑郁症患者，其抑郁情况缓解的概率高于未减缓患者（36% vs. 18%）。因此，在治疗抑郁症时，精神科医生需要重视患者的疼痛症状。

实验性疼痛范式通过标准化刺激和方法客观测查个体的疼痛敏感性。研究发现，抑郁症患者的疼痛阈限显著高于健康对照组（Kizilkurt et al., 2019)。但也有研究证据显示，抑郁症患者的疼痛阈限和耐受性降低，即疼痛敏感性增加（Nitzan et al., 2019）。造成结果分歧的原因之一可能在于各研究之间采用不同的刺激方式（如热、冷、压力、电刺激等）和强度。有研究者发现，抑郁情绪对热刺激等作用于皮肤表面的外源性刺激的敏感性降低，而对于缺血痛等内源性刺激的敏感性增加，即对不同疼痛模式的反应存在差异（Bär et al., 2005）。这一观点得到了后续研究的支持。例如，Kim 等人（2022）梳理了关于不同类型精神疾病异常生理疼痛加工的研究，结果发现，在针对抑郁症的 31 项研究中，患者对低强度刺激的疼痛敏感性降低，但对高强度刺激（如局部缺血性疼痛）的疼痛敏感性增加。总体来说，虽然现有结果存在一定分歧，却较为一致地提示抑郁症患者经常比健康人群更常报告内源性疼痛（如慢性疼痛和实验室诱发的缺血性疼痛），而对实验性外源刺激诱发的疼痛敏感性更低（王宁等人，2018）。Kim 等人（2022）认为这一“疼痛悖论”可能源于对疼痛处理注意力的不同作用。具体而言，当抑郁症患者长期受困于严重的慢性疼痛时，注意资源可能更多地集中在内源性生理疼痛上，并会降低对轻微疼痛刺激的注意力优先级，当前的神经影像学证据为这一观点提供了一定的证据。

总体来看，抑郁症身体疼痛是一个被普遍报告但在诊断和治疗中常常会忽视的现象。身体疼痛不仅是抑郁症的一种表现形式，而且与抑郁症的预后和治疗效果密切相关。因此，将身体疼痛纳入抑郁症的临床诊断和治疗策略中去是至关重要的。另外，抑郁症患者在由实验条件诱发的不同类型疼痛上表现出的不一致的疼痛敏感性可能反映了抑郁症患者在注意力分配和疼痛加工方面的复杂变化，需要未来研究进一步揭示。

3.2 神经机制

3.2.1 抑郁症生理疼痛的相关脑区及脑区间功能连接

关于生理疼痛的神经机制研究起步较早，研究者普遍认为疼痛加工涉及大脑广泛区域（程思等，2022），包括初级体感皮层、次级体感皮层和丘脑的外侧系统，前扣带回和脑岛的内侧系统（Schnitzler & Ploner, 2000）。Jensen 等人（2016）通过 ALE 分析发现，前扣带

回和脑岛在疼痛处理中起着核心作用，这与疼痛范式或实验对象无关。先前的研究者认为，前扣带回主要负责发出疼痛或情绪疼痛信号，脑岛则负责疼痛的感觉或情感特性的信号传导（Apkarian et al., 2005）。动物实验和人类脑成像研究表明，前扣带回可能涉及多种与疼痛处理相关的功能，如处理生理疼痛引发的情绪/动机、预测疼痛刺激的环境线索、增加/减少生理疼痛相关的回避或逃避行为等（Gungor & Johansen, 2019）。脑岛参与疼痛加工的过程极为复杂（Wang et al., 2021），不仅处理有害刺激的自主反应（Schnitzler & Ploner, 2000），涉及疼痛的情感动机成分（Holtmann et al., 2022），而且还在内感受性意识中发挥着重要作用（Wang et al., 2019）。脑岛的不同亚区功能或有区别，如脑岛前部可能参与疼痛情感和认知维度处理（Taniguchi et al., 2022），脑岛后部可能参与疼痛感觉处理（Centanni et al., 2021）。Paulus 和 Stein（2010）提出假设，脑岛在整合情绪和内感受性刺激方面起着重要作用，而抑郁症患者在这一过程中存在缺陷。虽然针对抑郁症患者内感受性期间的脑岛研究较少（Wiebking et al., 2010; Wiebking et al., 2015），但这些研究都支持了脑岛在内感受加工过程中异常神经活动的假设（Wiebking et al., 2015）。例如，Wiebking 等人（2010）发现，与健康被试相比，抑郁症患者在身体感知问卷上的得分更高，在休息期间双侧前脑岛激活水平降低。身体知觉异常得分与抑郁严重程度呈正相关，休息期间双侧前脑岛激活水平降低与抑郁症严重程度呈负相关。研究者认为，抑郁症患者身体知觉异常及脑岛活动改变可能与抑郁症患者无法将他们的感知/意识焦点从自己的身体转移到环境，从而导致内感受性意识的增加有关。随后，Wiebking 等人（2015）采用任务功能核磁技术，对发病期抑郁症、缓解期抑郁症和健康被试在内感受注意任务下的脑岛活动进行了考察，结果发现，相比健康被试和缓解期抑郁症患者，发病期抑郁症患者的前脑岛激活水平降低。另外，Mutschler 等人（2012）对 11 项抑郁症的情绪研究、44 项健康被试的情绪研究以及 57 项健康被试的生理疼痛研究进行了荟萃分析，结果发现，抑郁症情绪相关的脑区激活在背前侧脑岛，这是健康被试与生理疼痛相关的脑区，该脑区可能发挥着“情绪异常性疼痛”的作用，这可能是抑郁症患者在对通常不疼痛的刺激会做出疼痛反应的原因之一。上述研究在一定程度上可能解释了抑郁症常见的无法解释的身体疼痛症状。

越来越多的证据发现，抑郁症“情绪异常性疼痛”不只是发生在疼痛体验阶段，而是早在疼痛刺激未出现的预期阶段就出现脑区活动的异常。例如，有研究者采用任务功能核磁技术，通过实验疼痛范式对抑郁症患者和健康被试进行数据收集，结果发现，与健康被试相比，抑郁症患者在疼痛预期阶段，右前脑岛、背侧前扣带回和右侧杏仁核的激活水平增强。并且，疼痛预期阶段的杏仁核的激活水平与感知无助的程度呈正相关（Strigo et al., 2008）。Tesic

等人（2023）对有关抑郁症患者疼痛加工研究进行梳理，结果发现，在疼痛预期阶段，抑郁症患者在前扣带回等大脑区域表现出激活增强。这提示抑郁症在经历刺激之前可能就有着比健康被试更大的情感反应和恐惧。

抑郁症生理疼痛不仅与疼痛的情绪体验异常有关，而且与疼痛情绪的认知调控异常有关。认知控制在情绪调节过程中起着重要作用（Ochsner & Gross, 2005），并且与情感障碍密切相关（Vanderhasselt & De Raedt, 2009）。Miller 和 Cohen（2001）认为，认知控制或目标导向行为是前额叶的主要功能。当情绪唤起与已经表达的其他目标不一致时，前额叶需要向大脑其他区域发出信号以产生适当的反应（Salehinejad et al., 2017）。前额叶外侧，特别是背外侧前额叶在认知控制中起到关键作用（Friedman & Robbins, 2022）。背外侧前额叶一直被认为是抑郁症病理学的关键脑区（Lai et al., 2019; Brosch et al., 2022）。上文提到，Zheng 等人（2022）认为，背外侧前额叶的激活降低与抑郁伴随疼痛有关。Strigo 等人（2008）的研究发现，相比健康被试，抑郁症患者的背外侧前额叶激活降低，并且，在刺激抑郁症患者产生疼痛时，背外侧前额叶激活水平与感知疼痛强度之间呈负相关。这些研究提示背外侧前额叶脑区激活水平降低可能与疼痛情绪调节控制能力受损有关，这可能是造成抑郁症疼痛加工异常的原因之一。

除脑区的活动外，脑区间的功能连接在疼痛体验中也发挥着重要作用。为验证抑郁症对疼痛信息处理能力受损可能与其自下而上的信息感知网络和自上而下的调节网络功能障碍有关，Strigo 等人（2013）收集了未服药抑郁症患者和健康被试在疼痛预期范式下的任务功能核磁数据，功能连通性分析显示，相比健康被试，抑郁症患者的背侧脑岛与后丘脑之间的功能连通性增强，而背侧脑岛与右侧额下回之间的功能连通性降低。另外，有研究比较了抑郁症患者和健康被试的静息状态功能连接，结果发现，抑郁症患者脑岛与中央内侧杏仁核之间的功能连接减弱，并且，抑郁症患者左侧中央内侧杏仁核与左侧脑岛之间的功能连接与躯体症状程度得分呈负相关（Zu et al., 2019）。这些结果都支持了抑郁症在加工疼痛信息时“自下而上”异常增强（如，后丘脑和背侧脑岛之间的功能连通性增强）和“自上而下”异常减弱（如，脑岛与中央内侧杏仁核之间的功能连接减弱），并提示脑岛的功能连接在抑郁症生理疼痛加工中的重要作用。

3.2.2 抑郁症伴随生理疼痛的脑区及脑功能连接

并非所有抑郁症患者都会出现明显的疼痛，具体情况可能会因个体差异而有所不同。那么，抑郁症伴随生理疼痛是否会造成抑郁症患者的脑区功能和脑区间功能连接的改变呢？目前，相关研究相对较少。Liu 等人（2020）开展了一项静息状态核磁研究，通过比较伴随生

理疼痛的抑郁症患者、无生理疼痛的抑郁症患者以及健康被试的数据发现，相比无生理疼痛的抑郁症患者，伴随生理疼痛的抑郁症患者的双侧中央前回、双侧中央后回在区域同质性（regional homogeneity，ReHo）和低频波幅（amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF）上显著降低。中央前回和中央后回属于大脑的躯体运动区和躯体感觉区，这些脑区的功能异常可能会影响身体传入和传出信号的整合和处理，进而表现出身体不适。这些异常脑区的 ReHo 和 ALFF 与生理疼痛和抑郁症状的严重程度呈负相关。这提示，中央前回和中央后回的功能改变可能是抑郁症伴随生理疼痛的重要神经机制之一。Geng 等人（2019）通过对伴随生理疼痛的抑郁症患者、无生理疼痛的抑郁症患者和健康被试的静息状态核磁数据进行比较，结果发现，与无生理疼痛的抑郁症患者相比，伴随生理疼痛的抑郁症患者在右侧额中回和左侧中央前回表现出较低的 ReHo。右侧额中回连接腹侧注意网络（负责感觉驱动的外源性注意）和背侧注意网络（负责目标导向的内源性注意）（Corbetta et al., 2008）。大量研究发现，异常的额中回功能与抑郁症负性注意偏向有关（Beevers et al., 2015）。这些发现提示，额中回的异常可能会造成注意资源向躯体线索的不适当分配，这可能也是伴有生理疼痛的抑郁症患者的关键机制之一。

4 抑郁症心理疼痛的行为特点及神经机制

4.1 行为特点

心理疼痛是抑郁症的一个突出症状（Fujimoto et al., 2022），可由社会排斥、失去亲人和悲伤等因素诱发（Frumkin et al., 2021）。在抑郁症的不同阶段，心理疼痛的程度可能有所变化：发病期心理疼痛加剧，而在康复期则有所减轻或消失（Baryshnikov et al., 2018）。以往研究表明，相比健康被试，抑郁症患者在心理疼痛的相关指标上存在一定的特点，例如疼痛阈限更低（Gillard et al., 2021），持续时间更长（Klawohn et al., 2020），痛苦感更高（Pompili et al., 2022）。一些研究指出，抑郁症患者对负性社会信息的高敏感性可能是造成心理疼痛体验异常的原因之一（Jankowski et al., 2018）。排斥敏感性（rejection sensitivity, RS）是指个体容易感知并对他人行为中的拒绝信号做出强烈反应的认知情感加工倾向（Downey et al., 1997）。大量研究发现，排斥敏感性增加与抑郁症的发病、病程及症状程度有关（Pegg et al., 2021; Hill et al., 2022; Stroud et al., 2023）。例如，De Rubeis 等人（2017）调查了 72 例男性在治疗期间、治疗结束时和治疗结束 6 个月后的贝克抑郁量表得分以及治疗期间的排斥敏感性，结果发现，在控制了治疗结束时贝克抑郁量表得分后，患者治疗期间的排斥敏感性可以预测治疗结束 6 个月后的贝克抑郁量表得分。虽然心理疼痛与抑郁症有关，但并非所

有抑郁症患者都会经历心理疼痛（Michaelides & Zis, 2019）。在我国，重度抑郁症患者一生中自杀意念和自杀企图的发生率分别为 53.1%和 23.7%（Dong et al., 2019）。一些研究表明，心理疼痛在抑郁症与自杀意念和自杀行为之间起到关键作用，即在重度抑郁发作期间，个体感受到更大的心理疼痛，会导致他们产生更多的自杀意念，从而增加自杀行为的风险（Pompili et al., 2022; 甄子昂等人，2021）。因此，抑郁症在与心理疼痛相关的行为指标上存在一定的特点，并且这些特点可能与自杀等更严重的后果有关。

4.2 神经机制

4.2.1 抑郁症心理疼痛的相关脑区及脑区间功能连接

尽管心理疼痛是抑郁症患者的一个突出症状，但很少有研究探讨它与生物学指标的关系（Jollant et al., 2020）。眶额皮质、前扣带回和边缘系统以及三者之间的广泛联系可能是心理疼痛的重要神经基础（Rolls et al., 2020; Xiao & Zhang, 2018），也是抑郁症心理疼痛研究重点关注的脑区（Gong et al., 2020; Jankowski et al., 2018）。虽然该领域研究结果存在分歧，但总体认为抑郁症在上述相关脑区可能存在激活异常，具体表现为相比健康被试，抑郁症在体验心理疼痛时，眶额皮层、杏仁核等与负性情绪体验有关的脑区活动增强，前额叶等与负性情绪调节有关的脑区活动降低。Zhang 等人（2023）结合横向和纵向数据发现，在发病期，抑郁症患者在经历负性损失结果时杏仁核和腹侧前扣带回的激活水平较高；而在康复期，经历同样情境的抑郁症患者杏仁核激活水平会有所下降，这一定程度上为抑郁症患者在不同病程阶段中心理疼痛的差异提供了神经学依据。Silk 等人（2014）通过操纵在线同伴互动中的接受和拒绝，考察了抑郁症患者和健康被试在同伴接受和拒绝下的大脑激活水平。研究发现，在同伴拒绝条件下，抑郁症患者比健康被试在双侧杏仁核、亚属前扣带回、左前脑岛和左伏隔核脑区的激活更高。但在同伴接受条件下，两组无显著差异。采用经典的社会排斥任务——网络掷球游戏（Cyberball），研究者发现，抑郁症患者在遭受社会排斥后比健康对照被试表现出更强的杏仁核、前脑岛和前扣带回激活,更弱的前额叶激活（Jankowski et al., 2018）。然而，在 Kumar 等人（2017）的研究中，抑郁症患者相比健康被试在社会排斥条件下表现出更高的杏仁核、脑岛和腹外侧前额叶激活。研究者认为，由于两组被试在心理疼痛主观报告上无显著差异，因此，腹外侧前额叶的更高激活可能是一种补偿现象。莫李澄等人（2021）使用经颅磁刺激技术激活抑郁症患者腹外侧前额叶，并让患者采用认知重评策略，结果发现，激活右腹外侧前额叶可以提高患者对心理疼痛的情绪调节能力，减轻患者的负性情绪体验，一定程度上支持了腹外侧前额叶激活不足可能是导致抑郁症心理疼痛的原因之一。前人研究发现，抑郁症在处理消极情绪过程中可能会出现边缘系统（前扣带回、脑岛和杏仁核）活动

的增加，前额叶活动的减少，这可能反映了抑郁症对负性信息的高度处理和对重新评价的弱化处理（Hamilton et al., 2013）。有研究者认为，抑郁症的情绪调节效率低下或适应不良可能与前额叶-边缘功能障碍有关（Perlman et al., 2012）。Zhang 等人（2023）和 Kumar 等人（2017）对于抑郁症心理疼痛的研究结果与之前负性情绪的研究相似，这提示抑郁症心理疼痛可能与其情绪调节能力受损或消极社会线索的过度加工有关。

另外，健康被试的神经影像学证据表明，心理疼痛可能涉及社会认知加工（Morese et al., 2019）。社会脑是一个复杂的网络，它使我们能够认识他人并评估他们的精神状态、感觉、性格和行为，包括内侧前额叶、前扣带回、额下回、颞上沟、杏仁核和前岛等（Blackmore，2008）。枕下回、梭状回和颞上沟参与处理面部的基本成分、不变方面和可变方面；杏仁核和腹内侧前额叶参与处理社会刺激的情绪意义；额下回与他人行为的理解等有关，并与颞上沟和顶下小叶构成一个功能网络（Sato & Uono, 2019）。van Heeringen 等人（2010）发现，相比低心理疼痛的抑郁症患者，高心理疼痛的抑郁症患者在休息时右额下回、背外侧前额叶、枕叶和左颞叶的脑血流灌注增加。这提示，抑郁症心理疼痛可能与社会脑网络的异常有关。

4.2.2 抑郁症伴随心理疼痛的相关脑区及脑区间功能连接

在上文抑郁症心理疼痛行为特点部分提到，心理疼痛在抑郁和自杀中起到重要作用。那么，这一作用的神经机制是什么呢？甄子昂等人（2021）通过收集自杀未遂抑郁症患者、无自杀行为抑郁症患者和健康被试的心理疼痛临床量表得分以及静息状态核磁数据，以考察抑郁症自杀相关的脑区间功能连接特点及其与心理疼痛的关系，结果发现，相比健康被试和无自杀行为抑郁症患者，自杀未遂抑郁症患者的左内侧眶额皮层（疼痛加工环路关键脑区）与左侧脑岛（认知调控的关键脑区）的功能连接增强，并且这一功能连接系数与心理疼痛得分呈正相关，这提示该脑区的功能连接可能是抑郁症自杀的神经基础之一，这种增强可能是由于自杀未遂抑郁症患者眶额皮质受损（Sudol & Mann, 2017），为弥补这一损伤，左侧脑岛可能会增强与受损脑区之间的连接以实现功能代偿。眶额皮层在情绪调节和决策中起到重要作用，并与抑郁症的反刍思维有关（Rolls et al., 2020）。眶额皮层的功能受损可能会造成抑郁症患者反复思考自己的痛苦，并无法有效控制自杀等不适当行为。

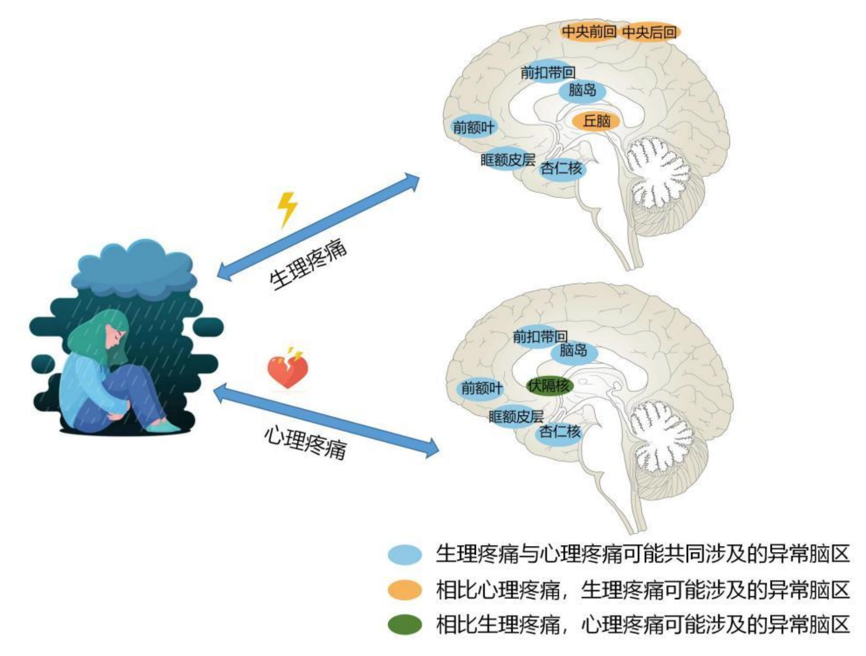


图 1 抑郁症患者生理疼痛和心理疼痛可能涉及的主要异常脑区

虽然社会疼痛与生理疼痛在生物学上可能是耦合的，即两者都涉及前脑岛、前扣带回和前额叶等脑区（Eisenberger, 2012）。但有研究采用任务功能核磁技术扫描被试体验高温与温暖、观看前伴侣和朋友的照片时的大脑活动，结果发现，生理疼痛和社会排斥在负责疼痛处理的核心大脑区域内并未共享神经表征，社会排斥可能涉及人类的情感表征，而非共享疼痛回路（Woo et al., 2014）。程思等人（2022）在梳理生理疼痛和心理疼痛神经机制文献后发现，生理疼痛和心理疼痛在脑区激活上的差异主要体现在两个方面：一是相比生理疼痛，大量研究发现心理疼痛加工未激活躯体感觉的脑网络；二是相比生理疼痛，心理疼痛会激活涉及心理理论与社会认知加工的脑区。结合上述研究，我们发现，抑郁症患者在生理疼痛与社会疼痛的特征模式上与健康被试相似。具体而言，抑郁症生理疼痛可能涉及中央前回、中央后回等躯体感觉脑区的参与，并且抑郁症心理疼痛可能涉及社会脑网络的参与（见图 1）。但是，值得注意的是，抑郁症生理疼痛研究发现，其可能与参与情绪和疼痛调节的脑区及脑区间连接异常有关，即非伤害性刺激也可能引起抑郁症生理疼痛（Agüera-Ortiz et al., 2011），这可能是与健康被试生理疼痛涉及脑区的区别所在。

5 小结与拓展

疼痛和抑郁似乎都涉及很多相同的神经递质（Goldenberg, 2010），免疫系统（Kim et al., 2007），以及神经通路（Michaelides & Zis, 2019）。因此，回顾相关的研究结果发现，许多抑郁症本身异常的脑区也出现在抑郁症患者异常疼痛处理涉及的脑区中，但是，只有一些脑区存在反复出现的现象，这值得我们重视（Tesic et al., 2023）。虽然有关抑郁症疼痛的研究

起步相对较晚，但研究者已经运用多种技术，对抑郁症生理疼痛和心理疼痛进行了多角度和多层次地探究，取得了一定的进展。这为揭示抑郁症异常疼痛加工的神经机制、辅助抑郁症的临床诊断与治疗提供了科学依据。然而这一领域仍存在着诸多问题，亟待未来研究进一步深入探索。

5.1 两种类型疼痛-抑郁共病的特点

抑郁与疼痛互为危险因素，两者经常同时发生，相互加剧（IsHak et al., 2018）。目前，相比基于与疼痛或抑郁有关的脑区定性比较以揭示两者之间潜在的“共享的”神经机制研究，对疼痛-抑郁共病的定量研究相对缺乏，疼痛伴随抑郁与抑郁伴随疼痛的合并症研究更是少之又少（Zheng et al., 2022）。抑郁症可能会导致疼痛加工的情绪感知和调节能力异常，从而造成疼痛加工异常；而疼痛可能会影响情绪并导致抑郁。有研究者提出了一种介导慢性疼痛伴随抑郁症状的神经回路假设，即持续疼痛通过 SOMCeA 神经元中的 5-HT1ARs 导致 5-HTDRN→SOMCeA 神经回路去抑制，从而导致 LHb 神经元的激活诱导抑郁症状，并通过激活 5-HTDRN→SOMCeA 回路发现慢性疼痛小鼠的抑郁样行为减轻（Zhou et al., 2019）。近期，Zhu 等人（2021）发现组织损伤和抑郁引起的疼痛超敏反应存在不同回路，前额叶^{Glu}→前扣带回$^{GABA→Glu}$神经回路与抑郁样症状相关的异常性疼痛有关。这提示疼痛伴随抑郁与抑郁伴随疼痛的合并症可能存在不同的神经回路，需要不同的治疗药物和方案。这一领域需要更多研究予以揭示。

5.2 抑郁症的疼痛加工的影响因素

抑郁症具有高度异质性，其发病年龄、发作持续时间、次数、症状以及严重程度等因素都可能会影响患者的大脑功能（Tassone et al., 2022）。目前，关于抑郁症的疼痛加工的研究，对抑郁症的划分多采用两分法，即分为抑郁症和非抑郁症。但对于影响抑郁症大脑功能的因素进行细分的较少。He 等人（2020）采用经颅电刺激（transcranial direct current stimulation, tDCS），通过刺激右腹外侧前额叶皮层以调节社会疼痛诱发的抑郁症的负性情绪，结果发现，tDCS 激活右腹外侧前额叶皮层会调节社会疼痛带来的负性情绪，但这种调节受个体抑郁情绪高低的影响。具体而言，相比高抑郁情绪的个体，tDCS 对低抑郁情绪的个体的影响更显著。这表明单次 tDCS 对心理疼痛诱发的高抑郁情绪个体的负性情绪调节的作用较小。因此，在探索抑郁症的异常疼痛加工时应考虑抑郁症状严重程度等影响因素。另外，在目前的研究中，抑郁症患者的筛查标准存在不一致性，有些研究样本来自于临床诊断，而有些研究样本来自于社区的问卷筛查，这可能会影响研究结果的一致性。因此，未来研究需要更同质的人群、更严格的方法以扩大我们对抑郁症疼痛加工的认识。

5.3 抑郁症的生理疼痛加工和心理疼痛加工的共性和差异性

目前，大多数疼痛研究通常将生理疼痛和心理疼痛分开考察，但同时考察这两种疼痛有助于促进对抑郁症生理疼痛和心理疼痛的共性和差异性的理解。目前还缺乏直接实验证据来探讨抑郁症患者的生理疼痛和心理疼痛在神经机制上的异同。虽然，结合相关生理疼痛和心理疼痛研究中表现出的相似脑区激活活动，可以推测抑郁症生理疼痛和心理疼痛可能在涉及情感加工等脑区存在共同神经基础，但是，脑区重叠的激活活动并不一定意味着在所有层次的分析中都共享表征。以背前扣带回为例，背扣带回包含多个功能特定的神经元亚群，如特定于伤害的神经元亚群和编码多种动机相关事件的神经元亚群（Woo et al., 2014）。因此，即使抑郁症生理疼痛和心理疼痛诱发的脑区激活是重叠的，也不一定意味着两者潜在的神经表征是重叠的。这需要更多研究从多维度揭示两种疼痛的共性和差异性。

另外，目前传统镇痛药对于大多数抑郁症患者治疗效果不佳（Calvo et al., 2019）。有研究采用正电子发射断层扫描技术，考察了健康被试和抑郁症患者在社会排斥和社会接受条件下μ-阿片受体系统（可以减轻生理疼痛）的变化情况，结果发现，在社会排斥条件下，抑郁症患者比健康对照组在调节应激、情绪和动机相关脑区中的内源性阿片释放减少，情绪恢复较慢，这提示抑郁症内源性阿片活性的改变可能会阻碍消极社会互动的情绪恢复，从而导致病情反复，治疗效果不佳（Hsu et al., 2015）。来自健康被试的任务功能核磁研究发现，生理疼痛的缓解可能与感觉疼痛系统（初级、次级体感皮层和后岛）的活动增强有关，而心理疼痛的缓解可能需要依靠涉及情感状态处理的背内侧前额叶皮层（Meyer et al., 2015）。因此，未来研究有必要在探寻缓解抑郁症疼痛的神经机制时，区分疼痛的不同类型（生理疼痛和心理疼痛），这对揭示抑郁症不同类型疼痛的病理机制，提高干预与治疗效果具有重要意义。

此外，Eisenberger（2012）在综述中，对生理疼痛和心理疼痛的关系提出了两个问题：第一，从疼痛体验来看，个体生理疼痛的敏感性和心理疼痛的敏感性之间是否可能存在关联呢？第二，从疼痛缓解来看，一类疼痛的增加或缓解是否会影响另一类疼痛的感知呢？针对第一个问题，Eisenberger 等人（2006）在评估个体对生理疼痛的基线敏感性后，采用社会排斥任务，考察个体身体疼痛的敏感程度对社会疼痛的影响，结果发现，生理疼痛敏感的个体在社会排斥任务后报告更多的被排斥感。针对第二个问题，一些行为学和脑成像研究发现，社会疼痛的缓解或增加会影响生理疼痛。例如，Canaipa 等人（2016）将健康被试随机分配到社会接受或社会排斥任务中，考察被试在任务前后对电刺激的疼痛体验，结果发现，被试在经历社会接受任务后，他们对电刺激的生理疼痛强度评分更低。在一项任务功能核磁研究

中，研究者通过性别歧视范式诱发被试的社会疼痛体验，旨在考察社会疼痛对生理疼痛（热刺激）的评估影响，结果发现，被试观看歧视图片会增加自身生理疼痛的评估，并且被试在观看歧视图片后，在接受热刺激时背侧前扣带回脑区激活水平显著增加，这表明体验歧视增强了热刺激引起的涉及疼痛加工的相关脑区激活（Zhang et al., 2021）。然而，以上研究均是针对健康被试。抑郁症患者生理疼痛与心理疼痛敏感性间的关系是如何的？对该问题的研究，有助于为临床诊断提供综合证据，也有助于揭示抑郁症的生理疼痛和心理疼痛之间是否存在共性。另外，缓解抑郁症的某一类型疼痛是否可以缓解另一类型疼痛呢？对该问题的研究不仅有助于揭示抑郁症两种疼痛可能存在的共同机制，也有助于对抑郁症疼痛干预和治疗提供新思路。虽然近些年对抑郁症生理疼痛和心理疼痛的研究取得了显著进展，但对于抑郁症生理疼痛和心理疼痛共性和差异性以及复杂的、动态的相互作用的研究相对匮乏，亟待未来研究予以揭示。

5.4 抑郁症伴随疼痛的功能性神经学变化

伴随疼痛的抑郁症患者往往存在严重问题，与无伴随疼痛的抑郁症患者相比，表现为抑郁症状较严重，治疗效果不理想（Bair et al., 2004）。因此，伴随生理疼痛/心理疼痛的抑郁症应作为研究和实践的焦点（Liu et al., 2021）。以伴随生理疼痛的抑郁症患者研究为例，Geng 等人（2019）是首次基于静息状态核磁数据的 ReHo 来研究伴随疼痛的抑郁症患者脑区域活动的同步性。Liu 等人（2021）的研究也是采用静息状态核磁数据。两项研究均未发现与躯体症状相关的大脑区域（如前扣带回和脑岛）的异常。这可能是由于这些大脑区域的结果来自结构或任务功能核磁研究，涉及的测量方式与静息状态核磁数据中的 ReHo 非常不同。因此，未来研究应该运用多种影像学方法，进一步揭示伴随疼痛的抑郁症患者脑区与脑区间功能连接的特点，为抑郁症疼痛的治疗提供潜在的靶点目标。

参考文献

程思, 李思瑾, 郑梓鑫, 张丹丹. (2022). 生理疼痛和社会疼痛的脑神经机制. *生理学报*, *74*(4), 669−677.

林潇骁, 罗非, 王锦琰. (2016). 情绪通路异常与认知情绪偏差: 慢性痛与抑郁症共病的神经心理机制. *心理科学进展*, *24*(5), 725−738.

莫李澄, 郭田友, 张岳瑶, 徐锋, 张丹丹. (2021). 激活右腹外侧前额叶提高抑郁症患者对社会疼痛的情绪调节能力:一项 tms 研究. *心理学报*, *53*(5), 494−504.

王宁, 魏潇, 王锦琰, 罗非. (2018). 抑郁症对疼痛感知的调节作用:动物实验研究. *科学通报*, *63*(20), 1984−1997.

甄子昂, 李欢欢, 郝子雨, 蒋松源, 王湘. (2021). 抑郁症自杀未遂者静息态脑功能连接改变及其与心理痛苦的关系. *中国临床心理学杂志*, *29*(5), 891−896.

Agüera-Ortiz, L., Failde, I., Mico, J. A., Cervilla, J., & López-Ibor, J. J. (2011). Pain as a symptom of depression: Prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *Journal of Affective Disorders*, *130*(1-2), 106−112.

Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4), 463−484.

Bär, K. J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G., & Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, *117*(1-2), 97−103.

Bair, M. J., Robinson, R. L., Eckert, G. J., Stang, P. E., Croghan, T. W., & Kroenke, K. (2004). Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosomatic Medicine*, *66*(1), 17−22.

Baryshnikov I, Rosenström T, Jylhä P, Koivisto M, Mantere O, Suominen K, et al. (2018). State and trait hopelessness in a prospective five-year study of patients with depressive disorders. *Journal of Affective Disorders, 239*, 107−114.

Beevers, C. G., Clasen, P. C., Enock, P. M., & Schnyer, D. M. (2015). Attention bias modification for major depressive disorder: Effects on attention bias, resting state connectivity, and symptom change. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(3), 463.

Blackburn-Munro G. (2001). Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? *Journal of Neuroendocrinology, 13*(12), 1009−1023.

Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(4), 267−277.

Blumer, D., & Heilbronn, M. (1982). Chronic pain as a variant of depressive disease the pain-prone disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *170*(7), 381−406.

Brosch, K., Stein, F., Meller, T., Schmitt, S., Yuksel, D., Ringwald, K. G., ... & Krug, A. (2022). DLPFC volume is a neural correlate of resilience in healthy high-risk individuals with both childhood maltreatment and familial risk for depression. *Psychological Medicine*, *52*(16), 4139−4145.

Calvo, M. et al. (2019). The genetics of neuropathic pain from model organisms to clinical application. *Neuron*, *104*, 637−653.

Canaipa, R., Treister, R., Lang, M., Moreira, JM., & Castro-Caldas, A.(2016). Feeling hurt pain sensitivity is correlated with and modulated by social distress. *Clinical Journal of Pain, 32*(1), 14−19.

Centanni, S. W., Janes, A. C., Haggerty, D. L., Atwood, B., & Hopf, F. W. (2021). Better living through

understanding the insula: Why subregions can make all the difference. *Neuropharmacology*, *198*, 108765.

Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306−324.

De Rubeis, J., Lugo, R. G., Witthöft, M., Sütterlin, S., Pawelzik, M. R., & Vögele, C. (2017). Rejection sensitivity as a vulnerability marker for depressive symptom deterioration in men. *PloS One*, *12*(10), e0185802.

Dipnall, J. F., Pasco, J. A., Berk, M., Williams, L. J., Dodd, S., Jacka, F. N., & Meyer, D. (2016). Into the bowels of depression: Unravelling medical symptoms associated with depression by applying machine-learning techniques to a community based population sample. *PloS One*, *11*(12), e0167055.

Dong, M., Zeng, L. N., Lu, L., Li, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., ... & Xiang, Y. T. (2019). Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: A meta-analysis of observational surveys. *Psychological Medicine, 49*(10), 1691−1704.

Eisenberger, N. I. (2012). Broken hearts and broken bones: A neural perspective on the similarities between social and physical pain. *Current Directions in Psychological Science*, *21*,42−47.

Eisenberger, N. I., Jarcho, J. M., Lieberman, M. D., & Naliboff, B. D. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, *126*, 132−138.

Endicott, J. (1984). Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer*, *53*(10 Suppl), 2243−2249.

Fava, M., Mallinckrodt, C. H., Detke, M. J., Watkin, J. G., & Wohlreich, M. M. (2004). The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates?. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(4), 5494.

Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology, 47*(1), 72−89.

Frumkin, M. R., Robinaugh, D. J., LeBlanc, N. J., Ahmad, Z., Bui, E., Nock, M. K., ... & McNally, R. J. (2021). The pain of grief: Exploring the concept of psychological pain and its relation to complicated grief, depression, and risk for suicide in bereaved adults. *Journal of Clinical Psychology*, *77*(1), 254−267.

Fujimoto, K., Hosoi, M., Katsuki, R., Matsushima, T., Matsuo, K., Nakao, T., ... & Kato, T. A. (2022). Psychological traits of patients with depression comorbid with chronic pain: Are complaint and competitive tendency related to pain?. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 825422.

Geng, J., Yan, R., Shi, J., Chen, Y., Mo, Z., Shao, J., ... & Lu, Q. (2019). Altered regional homogeneity in patients with somatic depression: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *246*, 498−505.

Gillard, J., Werner-Seidler, A., Stretton, J., & Dalgleish, T. (2021). Heightened neural sensitivity to social pain and

social gain in major depressive disorder. *PsyArXiv*, https://doi.org/10.31234/osf.io/p8jrf.

Gungor, N. Z., & Johansen, J. (2019). A Chronic Pain in the ACC. *Neuron*, *102*(5), 903−905.

Goldenberg, D. L. (2010). Pain/depression dyad: A key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *The American Journal of Medicine*, *123*(8), 675−682.

Gong, J., Wang, J., Qiu, S., Chen, P., Luo, Z., Wang, J., ... & Wang, Y. (2020). Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: Voxel-based meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 353.

Habig, K., Krämer, H. H., Lautenschläger, G., Walter, B., & Best, C. (2023). Processing of sensory, painful and vestibular stimuli in the thalamus. *Brain Structure and Function*, *228*(2), 433−447.

Hamilton, J. P., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of Disease*, *52*, 4−11.

He, Z., Liu, Z., Zhao, J., Elliott, R., & Zhang, D. (2020). Improving emotion regulation of social exclusion in depression-prone individuals: A tDCS study targeting right VLPFC. *Psychological Medicine*, *50*(16), 2768−2779.

Holtmann, O., Franz, M., Moenig, C., Tenberge, J. G., Schloßmacher, I., Ivanova, I., ... & Straube, T. (2022). Lateralized deficits in arousal processing after insula lesions: behavioral and autonomic evidence. *Cortex*, *148*, 168−179.

Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., ... & Zubieta, J. K. (2015). It still hurts: Altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, *20*(2), 193−200.

IsHak, W. W., Wen, R. Y., Naghdechi, L., Vanle, B., Dang, J., Knosp, M., ... & Louy, C. (2018). Pain and depression: A systematic review. *Harvard Review of Psychiatry*, *26*(6), 352−363.

Jankowski, K. F., Batres, J., Scott, H., Smyda, G., Pfeifer, J. H., & Quevedo, K. (2018). Feeling left out: Depressed adolescents may atypically recruit emotional salience and regulation networks during social exclusion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(8), 863−876.

Jensen, K. B., Regenbogen, C., Ohse, M. C., Frasnelli, J., Freiherr, J., & Lundström, J. N. (2016). Brain activations during pain: A neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*, *157*(6), 1279−1286.

Ji, X., Zhao, J., Fan, L., Li, H., Lin, P., Zhang, P., ... & Wang, X. (2022). Highlighting psychological pain avoidance and decision-making bias as key predictors of suicide attempt in major depressive disorder—A

novel investigative approach using machine learning. *Journal of Clinical Psychology*, *78*(4), 671−691.

Jollant, F., Perreira, F., Fiori, L. M., Richard-Devantoy, S., Lutz, P. E., Belzeaux, R., & Turecki, G. (2020). Neural and molecular correlates of psychological pain during major depression, and its link with suicidal ideas. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *100*, 109909.

Kim, D. J., Mirmina, J., Narine, S., Wachtel, J., Carbajal, J. M., Fox, H., & Cáceda, R. (2022). Altered physical pain processing in different psychiatric conditions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *133*, 104510.

Kim, Y. K., Na, K. S., Shin, K. H., Jung, H. Y., Choi, S. H., & Kim, J. B. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(5), 1044−1053.

Kizilkurt, O. K., Niflioglu, B., Domaç, F. M., & Kesebir, S. (2019). Pressure pain threshold in depression: Is there a difference between unipolar and bipolar depressed patients. *International Journal of Brain Disorders and Treatment*, *5*, 1−7.

Klawohn, J., Bruchnak, A., Burani, K., Meyer, A., Lazarov, A., Bar-Haim, Y., & Hajcak, G. (2020). Aberrant attentional bias to sad faces in depression and the role of stressful life events: Evidence from an eye-tracking paradigm. *Behaviour Research and Therapy*, *135*, 103762.

Koenig, H. G., George, L. K., Peterson, B. L., & Pieper, C. F. (1997). Depression in medically ill hospitalized older adults: Prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic. *American Journal of Psychiatry*, *154*(10), 1376−1383.

Kumar, P., Waiter, G. D., Dubois, M., Milders, M., Reid, I., & Steele, J. D. (2017). Increased neural response to social rejection in major depression. *Depression and Anxiety*, *34*(11), 1049−1056.

Lai, C. H. (2019). Promising neuroimaging biomarkers in depression. *Psychiatry Investigation*, *16(9)*, 662-670.

Li, A., Liu, Y., Zhang, Q., Friesner, I., Jee, H. J., Chen, Z. S., & Wang, J. (2021). Disrupted population coding in the prefrontal cortex underlies pain aversion. *Cell Reports*, *37*(6), 109978.

Li, H., Xie, W., Luo, X., Fu, R., Shi, C., Ying, X., ... & Wang, X. (2014). Clarifying the role of psychological pain in the risks of suicidal ideation and suicidal acts among patients with major depressive episodes. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *44*(1), 78−88.

Liu, P., Li, G., Zhang, A., Sun, N., Kang, L., Yang, C., ... & Zhang, K. (2019). The prognosis and changes of regional brain gray matter volume in MDD with gastrointestinal symptoms. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 1181−1191.

Liu, P., Li, G., Zhang, A., Yang, C., Liu, Z., Sun, N., & Kerang, Z. (2020). Brain structural and functional

alterations in MDD patient with gastrointestinal symptoms: A resting-state MRI study. *Journal of Affective Disorders*, *273*, 95−105.

Liu, P., Tu, H., Zhang, A., Yang, C., Liu, Z., Lei, L., ... & Zhang, K. (2021). Brain functional alterations in MDD patients with somatic symptoms: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *295*, 788−796.

Liu, Z. H., Jin, Y., Rao, W. W., Zhang, Q., Zhang, J., Jackson, T., ... & Xiang, Y. T. (2021). The prevalence of painful physical symptoms in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *111*, 110372.

Lu, J., Xu, X., Huang, Y., Li, T., Ma, C., Xu, G., ... & Zhang, N. (2021). Prevalence of depressive disorders and treatment in China: A cross-sectional epidemiological study. *The Lancet Psychiatry*, *8*(11), 981−990.

MacDonald, G., & Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, *131*(2), 202−223.

Mathur, V. A., Nyman, T., Nanavaty, N., George, N., & Brooker, R. J. (2021). Trajectories of pain during pregnancy predict symptoms of postpartum depression. *Pain Reports*, *6*(2), e933.

Meerwijk, E. L., & Weiss, S. J. (2013). Toward a unifying definition: response to 'the concept of mental pain'. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *83*(1), 62−63.

Meyer, M. L., Williams, K. D., & Eisenberger, N. I. (2015). Why social pain can live on: Different neural mechanisms are associated with reliving social and physical pain. *PloS One*, *10*(6), e0128294.

Michaelides, A., & Zis, P. (2019). Depression, anxiety and acute pain: Links and management challenges. *Postgraduate Medicine*, *131*(7), 438−444.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 167−202.

Mo, J., Ning, Z., Wang, X., Lv, F., Feng, J., & Pan, L. (2022). Association between perinatal pain and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *312,* 92−99.

Morese, R., Lamm, C., Bosco, F. M., Valentini, M. C., & Silani, G. (2019). Social support modulates the neural correlates underlying social exclusion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *14*(6), 633−643.

Mutschler, I. , Ball, T. , Wankerl, J. , & Strigo, I. A. . (2012). Pain and emotion in the insular cortex: Evidence for functional reorganization in major depression. *Neuroscience Letters*, *520*(2), 204−209.

Nitzan, U., Hecht, M., Braw, Y., Maoz, H., Levkovitz, Y., Yarnitsky, D., ... & Bloch, Y. (2019). Initial evaluation of pain intensity among depressed patients as a possible mediator between depression and pain complaints. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 48.

Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242−249.

Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure and Function, 214*, 451−463.

Perlman, G., Simmons, A. N., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., ... & Yang, T. T. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: A study of 14 depressed adolescents. *Journal of Affective Disorders*, *139*(1), 75−84.

Pizzagalli, D. A. (2014). Depression, stress, and anhedonia: Toward a synthesis and integrated model. *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*, 393−423.

Pompili, M., Innamorati, M., Erbuto, D., Luciano, M., Sampogna, G., Abbate-Daga, G., ... & Fiorillo, A. (2022). High depression symptomatology and mental pain characterize suicidal psychiatric patients. *European Psychiatry*, *65*(1), e54.

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised IASP definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976−1982.

Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: Reward, emotion and depression. *Brain Communications*, *2*(2), fcaa196.

Salehinejad, M. A., Ghanavai, E., Rostami, R., & Nejati, V. (2017). Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD): Evidence from transcranial brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Journal of affective disorders*, *210*, 241−248.

Sato, W., & Uono, S. (2019). The atypical social brain network in autism: Advances in structural and functional MRI studies. *Current Opinion in Neurology*, *32*(4), 617−621.

Schnitzler, A., & Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *17*(6), 592−603.

Schmaling, K. B., & Nounou, Z. A. (2019). Incident chronic spinal pain and depressive disorders: Data from the national comorbidity survey. *The Journal of Pain*, *20*(4), 481−488.

Silk, J. S., Siegle, G. J., Lee, K. H., Nelson, E. E., Stroud, L. R., & Dahl, R. E. (2014). Increased neural response to peer rejection associated with adolescent depression and pubertal development. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(11), 1798−1807.

Strigo, I. A. , Matthews, S. C. , & Simmons, A. N. . (2013). Decreased frontal regulation during pain anticipation in unmedicated subjects with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *3*(3), e239.

Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Arthur, D., & Paulus, M. P. (2008). Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Archives of General Psychiatr*y, *65*(11), 1275−1284.

Stubbs, B., Eggermont, L., Mitchell, A.J., De Hert, M., Correll, C.U., Soundy, A., ... & Vancampfort, D. (2015). The prevalence of pain in bipolar disorder: A systematic review and large-scale meta-analysis. *Acta Psychiatry Scand*, *131*, 75−88.

Sudol, K., & Mann, J. J. (2017). Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Current Psychiatry Reports*, *19*, 1-13.

Taniguchi, N., Hironaga, N., Mitsudo, T., Tamura, S., Yamaura, K., & Tobimatsu, S. (2022). Late responses in the anterior insula reflect the cognitive component of pain: Evidence of nonpain processing. *Pain Reports*, *7*(2), e984.

Tassone, V. K., Demchenko, I., Salvo, J., Mahmood, R., Di Passa, A. M., Kuburi, S., ... & Bhat, V. (2022). Contrasting the amygdala activity and functional connectivity profile between antidepressant-free participants with major depressive disorder and healthy controls: A systematic review of comparative fMRI studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *325*,111517.

Tesic, I., Pigoni, A., Moltrasio, C., Brambilla., P., & Delvecchio, G. (2023). How does feeling pain look like in depression: a review of functional neuroimaging studies. *Journal of Affective Disorder*, *339*,400−411.

Thom, R., Silbersweig, D. A., & Boland, R. J. (2019). Major depressive disorder in medical illness: A review of assessment, prevalence, and treatment options. *Psychosomatic Medicine*, *81*(3), 246−255.

Vanderhasselt, M. A., & De Raedt, R. (2009). Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: An event related potentials study. *Biological Psychology*, *81*(3), 169−176.

van Heeringen, K., Van den Abbeele, D., Vervaet, M., Soenen, L., & Audenaert, K. (2010). The functional neuroanatomy of mental pain in depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *181*(2), 141−144.

Wang, N., Zhang, Y. H., Wang, J. Y., & Luo, F. (2021). Current understanding of the involvement of the insular cortex in neuropathic pain: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2648.

Wang, X., Wu, Q., Egan, L., Gu, X., Liu, P., Gu, H., ... & Fan, J. (2019). Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *Elife*, *8*, e42265.

Wiebking, C., Bauer, A., De Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: An fMRI study of the depressed “material me”. *The*

World Journal of Biological Psychiatry, 11(3), 538−549.

Wiebking, C., de Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., Bajbouj, M., & Northoff, G. (2015). Interoception in insula subregions as a possible state marker for depression—An exploratory fMRI study investigating healthy, depressed and remitted participants. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 9,* 82.

Wong, J. J., Tricco, A. C., Cote, P., Liang, C. Y., Lewis, J. A., Bouck, Z., & Rosella, L. C. (2022). Association between depressive symptoms or depression and health outcomes for low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, *37*(5), 1233−1246.

Woo, C. W., Koban, L., Kross, E., Lindquist, M. A., Banich, M. T., Ruzic, L., ... & Wager, T. D. (2014). Separate neural representations for physical pain and social rejection. *Nature Communications*, *5*(1), 5380.

Xiao, X., & Zhang, Y. Q. (2018). A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *90*, 200−211.

Zhang, M., Zhang, Y., Mu, Y., Wei, Z., & Kong, Y. (2021). Gender discrimination facilitates fMRI responses and connectivity to thermal pain. *Neuroimage, 244*, 118644.

Zhang, X., Wang, X., Dong, D., Sun, X., Zhong, X., Xiong, G., ... & Rao, H. (2023). Persistent ventral anterior cingulate cortex and resolved amygdala hyper-responses to negative outcomes after depression remission: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Biological Psychiatry*, *93*(3), 268−278.

Zheng, C. J., Van Drunen, S., & Egorova-Brumley, N. (2022). Neural correlates of co-occurring pain and depression: an activation-likelihood estimation (ALE) meta-analysis and systematic review. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 196.

Zhou, W., Jin, Y., Meng, Q., Zhu, X., Bai, T., Tian, Y., ... & Zhang, Z. (2019). A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. *Nature Neuroscience*, *22*(10), 1649−1658.

Zhu, X., Tang, H. D., Dong, W. Y., Kang, F., Liu, A., Mao, Y., ... & Zhang, Z. (2021). Distinct thalamocortical circuits underlie allodynia induced by tissue injury and by depression-like states. *Nature Neuroscience*, *24*(4), 542−553.

Zu, M., Wang, A., Bai, T., Xie, W., Guan, J., Tian, Y., & Wang, K. (2019). Resting-state functional connectivity between centromedial amygdala and insula as related to somatic symptoms in depressed patients: A preliminary study. *Psychosomatic Medicine*, *81*(5), 434−440.

Behavioral characteristics and neural mechanisms of pain processing

in depression

DING Ying[1], WANG Ziying[1], LI Weidong[1]

([1]*Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Ministry of Education, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

Abstract: The coexistence of physical pain and psychological pain, two common types of pain associated with depression, complicates the timely diagnosis of depression, alleviation of symptoms, and improvement of patients' quality of life. In-depth research into the distinct clinical manifestations and neural mechanisms of these two types of pain is of great significance for the diagnosis of depression and treatment of patients with depression. A review of the literature reveals that, in terms of behavioral indicators, individuals with depression exhibit inconsistent sensitivity to different types of physical pain and characteristics, such as a low pain threshold, long duration, and intense suffering from psychological pain, compared to healthy subjects. With respect to neural mechanisms, the patterns of physical and psychological pain in patients with depression are similar to those of healthy subjects. In the future, researchers should concentrate on the features of these two types of comorbid pain in depression, clarify the influencing factors in pain processing in depression, compare the commonalities and differences between the processing of physical and psychological pain in depression, and elucidate the functional neuroscientific changes associated with pain in depression, thus providing a basis for more accurate diagnosis and more effective treatment.

Keywords: depression, physiological pain, psychological pain, behavioral characteristics, neural mechanisms